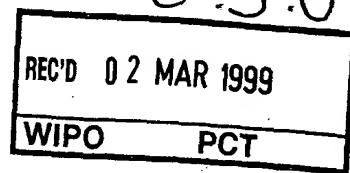


PA
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DE98/03763



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin/Deutschland hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mittel zur Gentherapie von Tumorerkrankungen, neurodegenerativen, Herzkreislauf- und Autoimmunerkrankungen"

am 12. Dezember 1997 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 48/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

PA
München, den 18. Januar 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Fauet

Fauet

Patentzeichen: 197 56 309.0

6 12 12 07



Anmelder: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

Erfinder: Reszka, Berndt, Seemann

Mittel zur Gentherapie von Tumorerkrankungen, neurodegenerativen, Herzkreislauf- und Autoimmunerkrankungen

Patentansprüche

Belegexemplar
Darf nicht geändert werden

1. Pharmazeutische Mittel umfassend
 - eine oder mehrere unverkapselte oder in PEG-, Immuno-, Immuno/PEG-, kationischen, ggf. Polymer-modifizierten, Liposomen verkapselte genetische Materialien,
 - lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und/oder Gelatine und/oder Polymerpartikel, wie z.B. Nanopartikel und
 - jod-, gadolinium-, magnetit- oder Fluor-haltige Kontrastmittel.
2. Mittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß es als genetische Materialien DNA, RNA, Ribozyme, Antisense-Oligonukleotide enthält.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß es als genetische Materialien Therapiogene, wie z.B. Suizidgene, Zytokingene, Chemokingene (MIP1 α , MCP) Antiangiogenesegene, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Apoptosegene, wie z.B. Apoptin, Natural born Killer (NbK), ggf. in Kombination mit Markergenen, wie z.B. Green Fluorescence Protein (GFP), Galactosidasegen (LacZ) unter ggf. induzierbaren, ggf. gewebespezifischen Promotoren, enthält.
4. Mittel nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich die DNA dichter packende Proteine wie Nuclear Capsid Protein (NCP 7), HMG und/oder synthetische Substanzen, wie z.B. Polyethylenimin oder Poly-L-Lysin enthält.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet, daß

8 12.12.97

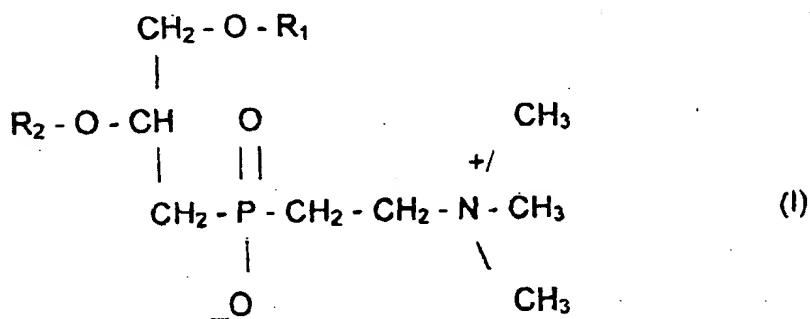
es die Suizidgene Herpes simplex Virus Thymidinkinasegen (HSVtk), Deaminasegen, NR/CB1954 und/oder die Zytokingene IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 und/oder IL-15 enthält.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5
dadurch gekennzeichnet, daß die Liposomen aus einem
a) natürlichen, halbsynthetischen oder vollsynthetischen Amphiphil
b) einem Steroid,
c) einer geladenen Lipidkomponente,
d) dem wasser- oder lipidlöslichen genetischen Material und/oder
e) einer Trägerflüssigkeit und ggf. zusätzlichen Hilfsstoffen bestehen.

7. Mittel nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, daß die Mengenverhältnisse a:b:c im Molverhältnis
1:0,3:0,1 bis 1:1:0,1 oder bis 1:1:0,5 und c:d im Molverhältnis 2:1 bis 10:1 sind.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 6 oder 7,
dadurch gekennzeichnet, daß
a) das natürliche, halbsynthetische oder vollsynthetische Amphiphil ein Lipid,
Tensid, Emulgator, Polyethylenglykol (PEG) oder Lipid-PEG ist.

9. Mittel nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, daß
a) das Amphiphil eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist



worin R_1 und R_2 = C₁₀ - C₂₀ - Alkanoyl, - Alkenoyl, -Alkyl, -Alkenyl bedeuten.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 9,
dadurch gekennzeichnet, daß
b) das Steroid Cholesterin, Diethoxycholesterol oder Sitosterol ist.

B 12 · 12 · 97

11. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
c) die geladene Lipidkomponente das Anion des Dicetylphosphats, der Palmitinsäure, der Stearinsäure, das Anion eines Phospholipids, wie z.B. Phosphatidylserin, Phosphatidsäure oder das Anion eines Sphingolipids, wie z.B. Sulfatid, oder Polyethylenglykol (PEG), wie z.B. MPEG-DSPE, ist.
12. Mittel nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, daß
die geladene Lipidkomponente fluoriert ist.
13. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche Hilfsstoffe
e) Polymerpartikel in Form einer 25 %igen wässrigen Lösung von Poloxamer eingesetzt werden.
14. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, daß die genetischen Materialien in
 - SUV (Small unilamellar vesicles)-PEG- Liposomen,
 - LUV (Large unilamellar vesicles)-PEG- Liposomen,
 - REV (Reversed face evaporation vesicles)-PEG-Liposomen,
 - MLV (Multilamellar vesicles)-PEG-Liposomen,
 - Anti-Ki-67-Immun-PEG-Liposomen,
 - Anti-CEA-PEG-Liposomen oder
 - PEG DAC-Chol-Liposomen vorliegen.
15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Stärkepartikel lyophilisiert vorliegen in einer Größe von 40-90 µm und sie sich in physiologischer Kochsalzlösung in der Konzentration von 5 bis 70 mg/ml befinden.
16. Mittel nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Stärkepartikel eine Korngröße von 60 bis 90 µm aufweisen.
17. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16,
dadurch gekennzeichnet, daß
absorbierbares Gelatinepuder enthalten ist.

8.12.12-97

6

18. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
dadurch gekennzeichnet, daß es als jodhaltiges Kontrastmittel ein- oder mehrfach jodierte PhenylDerivate enthält.
19. Mittel nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet, daß es Iopromid, Ioxitalamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotrolon, Metrizamid oder Ultravist enthält.
20. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, daß
es als Kontrastmittel fluorierte Lipide enthält.
21. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, daß
es 30 bis 90 mg lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und 5 bis 100 mg verkapselfes oder unverkapselfes genetisches Material enthält.
22. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17 und 20 bis 21,
dadurch gekennzeichnet, daß es
 - Markergen LacZ und Suizidgen pUT HSVtk,
 - verkapself in MLV-PEG,
 - Stärkepartikel Spherex oder Gelfoam und
 - ein fluoriertes Kontrastmittel enthält.
23. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22,
dadurch gekennzeichnet, daß man
30 bis 90 mg lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und/oder Gelatine und/oder Polymerpartikel in 3 bis 6 ml Kontrastmittel löst und danach die therapeutisch notwendige Menge eines genetischen Materials zusetzt.
24. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22,
dadurch gekennzeichnet, daß man
die therapeutische Menge eines genetischen Materials und ggf. ein komplexierendes Agens in einem oder mehreren Lipiden löst und mit Stärkepartikeln und einem Kontrastmittel versetzt.
25. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zum Gentransfer und zur Gentherapie, insbesondere zur Therapie von

6 12. 12. 97

2

Lebermetastasen, Tumoren der Lunge, Blase, Kopf und Hals, Urogenitalien, Lymphknoten, Mamma, bei Glioblastom n, Arthritis und Asthma.

26. Verwendung nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel zur lokalen Gentherapie verwendet wird.
27. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26
dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel zur intraarteriellen Therapie von Lebermetastasen verwendet wird.
28. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Behandlung von neurodegenerativen und Autoimmunerkrankungen.
29. Verwendung nach Anspruch 28,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel bei Parkinsonscher, Alzheimer Krankheit und Multipler Sklerose verwendet wird.
30. Verwendung nach Anspruch 28,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel bei Diabetes Typ I verwendet wird.
31. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Begleitung von Transplantationen
32. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Restenosebehandlung.
33. Verwendung nach Anspruch 32,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel bei Bluthochdruck verwendet wird.